

Title	Identification of Aging-Associated Gene Expression Signatures That Precede Intestinal Tumorigenesis(Abstract_要旨)
Author(s)	Okuchi, Yoshihisa
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2016-11-24
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k20055
Right	Citation: Okuchi Y, Imajo M, Mizuno R, Kamioka Y, Miyoshi H, Taketo MM, et al. (2016) Identification of Aging-Associated Gene Expression Signatures That Precede Intestinal Tumorigenesis. PLoS ONE 11(9): e0162300. doi:10.1371/journal.pone.0162300.; Copyright: © 2016 Okuchi et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (医学)	氏 名	奥 知 慶 久
論文題目	Identification of Aging-Associated Gene Expression Signatures That Precede Intestinal Tumorigenesis (腸管腫瘍発生に先行する加齢関連遺伝子発現の同定)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】加齢による細胞機能の変化は癌を含む多くの疾患への寄与が示唆されている。しかし、生体内において加齢性変化を起こしている細胞と起こしていない細胞を区別することは技術的に困難であり、各疾患への加齢の影響を調べた過去の研究は、主として組織全体、もしくは細胞集団単位で行われてきた。従って、個々の細胞において、加齢によってどのような変化が蓄積しているかについては明らかとなっていなかった。そこで本研究においては、加齢性変化を起こしている細胞を可視化して明らかにすること、及び、それらの変化が腫瘍発生に寄与する可能性について検討を行った。</p> <p>【方法】加齢により DNA のメチル化などの epigenetic change が引き起こされることが知られている。そこで、蛍光タンパク質を発現するトランスジェニックマウス (Eisuke マウス、PKAchu マウス、Green マウス) を使用して、加齢により蛍光タンパク質の発現量に変化が見られるかどうか、二光子顕微鏡を用いて検討した。また、上記トランスジェニックマウスを、家族性大腸腺腫症(Familial adenomatous polyposis: FAP)のモデルマウスの一つである <i>Apc</i>⁴⁷¹⁶ マウスと交配を行い、発生した腫瘍における蛍光タンパク質の発現量についても同様に検討を行った。</p> <p>【結果】若齢Eisukeマウスの小腸において、クリプト底部から絨毛に至るまで、蛍光タンパク質は均一な発現を示したが、加齢とともに蛍光タンパク質の部分的な消失がクリプト単位で徐々に観察されるようになり、その数は加齢性に増加した。同様の現象がPKAchuマウス、Greenマウスにおいても観察された。これらのマウスと<i>Apc</i>⁴⁷¹⁶マウスを交配して生まれたマウスに発生したAdenomaおよびその周囲の正常細胞領域においても、蛍光タンパク質発現の消失が観察された。加齢性に増加する蛍光タンパク質発現消失の原因として、観察したトランスジェニックマウスに共通して用いられているCAGプロモータのHypermethylationによるサイレンシングが関与していることが判明した。これら蛍光タンパク質発現の消失はAdenomaにおいて完全に起こっている、すなわち蛍光タンパク質の発現を維持したAdenomaが存在しないことから、加齢による蛍光タンパク質の発現消失はAdenoma発生に先行する現象であることが強く示唆された。正常腸管上皮細胞において蛍光タンパク質発現の有無によって加齢性変化を受けているかどうかの判別が可能となったことから、それらの遺伝子発現解析を行ったところ、加齢性に起こる遺伝子発現変化の一部は、Adenoma発生にも寄与していることが強く示唆された。これらの変化は、マウスだけではなく、ヒトFAP患者および孤発性のAdenoma発生に寄与している可能性も同様に示唆された。</p>			

また、DNA methyltransferase inhibitorの投与によって加齢性の遺伝子発現変化を抑制することが出来ることが判明した。DNA methyltransferase inhibitorの投与によってAdenoma発生が抑制されるという過去の報告を考え合わせると、加齢性の遺伝子発現変化は腸管腫瘍発生を促進している可能性が示された。			
【結論】蛍光タンパク質を発現するトランスジェニックマウスの観察結果から、加齢による正常組織内の不均一性が細胞単位で存在し、さらにそれらの変化が腫瘍発生に先行して腫瘍発生を誘導する可能性があることが明らかとなった。また、加齢性の遺伝子発現変化を抑制して腫瘍発生を抑制できるという、腸管腫瘍の発生予防及び治療への新たな戦略を提示することが出来たと考えられた。			
(論文審査の結果の要旨)			
加齢とともに発癌が増えることはよく知られているが、その一方で加齢によりどのような変化が個々の細胞に蓄積し、発癌を誘導するのかについては、細胞レベルで詳細に検討することは技術的に困難であった。申請者は、加齢により epigenetic change が増加するという点に注目し、加齢性変化を起こしている細胞を可視化して明らかにすること、及び、それらの変化が腸管腫瘍発生に寄与する可能性について検討を行うことを本研究の目的とした。			
蛍光タンパク質を発現するトランスジェニックマウスの腸管の二光子顕微鏡による観察および解析結果から、蛍光タンパク質発現の消失が加齢性変化を受けているか否かの指標の一つとなり得ること、および、その原因が蛍光タンパク質のプロモータの Hypermethylation であることがわかった。さらに、同様の現象が Adenoma およびその周囲正常細胞においても観察されることを見出し、これらの現象が Adenoma 発生に先行して起こることがわかった。続いて行った遺伝子発現解析は、加齢性に起こる遺伝子発現変化の一部が Adenoma 発生に寄与している可能性を強く示唆するものであった。また、DNA methyltransferase inhibitor の投与によって加齢性の遺伝子発現変化を抑制し、腫瘍発生も抑制されることから、加齢性の遺伝子発現変化が腸管腫瘍発生を促進している可能性が示された。			
以上の研究は加齢による大腸発癌過程の解明に貢献し大腸癌の治療及び予防に寄与するところが多い。			
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。			
なお、本学位授与申請者は、平成28年11月4日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			